

PENGARUH EKSTRAK DAUN KENARI (*Canarium indicum* L.) TERHADAP JUMLAH KELENJAR DAN KETEBALAN LAPISAN ENDOMETRIUM TIKUS PUTIH BETINA (*Rattus norvegicus*, L.)

THE INFLUENCE OF *Canarium indicum* L. LEAVES EXTRACT ON THE NUMBER OF GLAND AND THE THICKNESS OF ENDOMETRIUM LAYER IN FEMALE WHITE RAT (*Rattus norvegicus*, L.)

Oleh: Ismiyati Marfuah¹, Tri Harjana², Suhandoyo³, Yuliati⁴
¹Mahasiswa jurusan pendidikan biologi uny, ²Dosen jurusan pendidikan biologi uny
 e-mail: ¹13308141034@student.uny.ac.id, ²tri_harjana@uny.ac.id, ³suhandoyo@uny.ac.id,
⁴Yuliati@uny.ac.id

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun kenari (*Canarium indicum* L.) terhadap jumlah kelenjar dan ketebalan endometrium tikus putih betina (*Rattus norvegicus*, L.). Jenis penelitian ini adalah eksperimen menggunakan desain penelitian Rancangan Acak Lengkap (RAL). Obyek yang digunakan adalah tikus putih yang kurang lebih 2 bulan yang belum pernah bunting. Tikus dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kontrol (tanpa ekstrak daun kenari), perlakuan I (200 mg/ekor/hari), perlakuan II (300 mg/ekor/hari), perlakuan III (400 mg/ekor/hari). PENCEKOKAN dengan perlakuan ekstrak daun kenari terhadap tikus putih berlangsung selama 21 hari. Data yang diamati adalah tebal lapisan endometrium dan jumlah kelenjar endometrium. Uji Kruskal Wallis digunakan untuk menganalisis pengaruh pemberian ekstrak kenari terhadap jumlah kelenjar endometrium. Uji One Way Anova digunakan untuk menganalisis pengaruh pemberian ekstrak daun kenari terhadap tebal lapisan endometrium untuk mengetahui perbedaan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan, apabila ada perbedaan yang nyata maka dilanjutkan dengan uji DMRT (Duncan's Multiple Range Test) untuk mengetahui perbedaan antara perlakuan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun kenari memiliki pengaruh nyata ($P < 0,01$) terhadap jumlah kelenjar endometrium dan ketebalan lapisan endometrium.

Kata kunci: *Kenari, Endometrium, Kelenjar endometrium.*

Abstract

The purpose of this research is to find out the influence of walnut leaves (*Canarium indicum* L.) extracts on glands number and the thickness of endometrium layer in female white rat (*Rattus norvegicus* L.). This experiment using completely randomized design (CRD). The object of the research is two month old female white rat. Those are divided into four groups, they are control {walnut extract leaves (*Canarium indicum* L.)}, treatment I (200 mg/200gr/day), treatment II (300 mg/200gr/day) and treatment III (400 mg/200gr/day). The variable that was observed is the number of gland endometrium and thickness endometrium layer. Kruskal Wallis test is used to analyze the influence of walnut leaves (*Canarium indicum* L.) extract intake toward the endometrium gland quantity. One Way Anova test is used to analyze the influence of walnut leaves (*Canarium indicum* L.) extract to the thickness endometrium layer to know differentiation among control group and treatment group, if there are real differentiation ($\text{sig.} < 0.05$), there will continue with DMRT test (Duncan Multiple Range Test) to know differentiation among treatment group. The result shows that walnut leaves extract (*Canarium indicum* L.) give significant effect to ($P < 0.05$) the layer thickness and gland number of endometrium.

Keywords : *Canarium indicum leaves extract, endometrium, endometrium gland's.*

PENDAHULUAN

Indonesia dikenal sebagai *megabiodiversity country*, yaitu Negara yang memiliki keanekaragaman hayati yang besar. Di hutan tropis Indonesia terdapat sekitar 30.000 tumbuhan, diduga sekitar 9.600 spesies diketahui berkhasiat obat, dan sekitar 200 spesies di antaranya merupakan tumbuhan obat penting bagi industri obat tradisional. Saat ini banyak orang yang kembali menggunakan bahan-bahan alami, salah satunya adalah penggunaan tumbuhan untuk pengobatan (Lukmanto, 2015 : 2).

Daun kenari selain bermanfaat untuk obat, juga mengandung senyawa yang mirip dengan estrogen. Estrogen merupakan senyawa yang tidak hanya dihasilkan secara endogen oleh hewan, estrogen juga dapat ditemukan pada beberapa tumbuhan dan biji-bijian yang disebut dengan fitoestrogen yang memiliki aktivitas estrogenik karena strukturnya mirip dengan estrogen endogen dan mampu untuk berikatan dengan reseptor estrogen yang terdapat pada target organ tertentu. Menurut Lukmanto, (2015), Daun tanaman kenari (*Canarium indicum*, L.) mengandung senyawa flavonoid, polifenol, tanin dan saponin serta tidak mengandung senyawa alkaloid dan steroid.

Hormon estrogen berpengaruh pada organ reproduksi betina, salah satunya adalah uterus karena memiliki reseptor estrogen yang dapat berikatan dengan estrogen maupun senyawa yang memiliki struktur mirip estrogen seperti fitoestrogen.

Estrogen diperlukan untuk beberapa hal, misalnya adalah mempengaruhi pertumbuhan endometrium uterus, mengontrol pelepasan hormon *pituitary* (FSH dan LH), manifestasi fisiologik dari uterus, perubahan-perubahan histologis pada epitelium vagina selama siklus estrus, serta mempengaruhi kelenjar *mamae* pada hewan *mammalia* (Suhandoyo dan Ciptono., 2009:34).

Hewan uji dalam penelitian ini adalah tikus putih betina yang belum pernah mengalami kebuntingan. Penggunaan tikus putih betina jenis *Rattus norvegicus* sebagai hewan coba dikarenakan tikus putih mudah untuk dipelihara, memiliki siklus estrus berkisar 4-5 hari dan memiliki lama masa kebuntingan antara 21-22 hari. Anatomi dan fisiologi dari organ-organ tikus putih yang sistematis kerjanya, hampir sama dengan fungsional anatomi organ manusia juga merupakan alasan pemilihan hewan coba tersebut.

Berdasarkan uraian di atas, bahwa tanaman daun kenari mengandung senyawa fitoestrogen yang berupa flavonoid diduga akan berpengaruh terhadap jumlah kelenjar dan lapisan endometrium, maka peneliti tertarik untuk

melakukan penelitian. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrakdaun kenari secara oral terhadap jumlah kelenjar endometrium dan ketebalan lapisan endometrium uterus pada tikus putih betina (*Rattus norvegicus*, L.).

METODE PENELITIAN

Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini merupakan penelitian eksperimen.

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada 12 Oktober – 30 November 2016 di Laboratorium Jurdik Biologi FMIPA UNY.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi penelitian ini Tikus putih betina galur wistar umur \pm 2 bulan, memiliki berat \pm 200 gram dengan sampel 16 ekor tikus putih betina belum mengalami kebuntingan.

Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimen dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Terdiri atas 3 kelompok perlakuan dan 1 kelompok sebagai kontrol dengan masing-masing kelompok terdiri 4 ekor tikus putih sebagai ulangan. Pemberian ekstrak daun tanaman kenari dengan volume 4 ml perhari (2 ml di pagi hari dan 2 ml di sore hari) untuk 1 ekor tikus sesuai dengan

dosis masing-masing perlakuan selama 21 hari secara oral. Kelompok uji dibedakan empat kelompok. Kelompok uji 1 sebagai kontrol tanpa perlakuan (K), kelompok 2 perlakuan ekstrak dosis pertama (P1) dengan dosis 200 mg/ekor/hari, kelompok perlakuan 3 perlakuan ekstrak dosis kedua (P2) dengan dosis 300 mg/ekor/hari, kelompok 4 perlakuan ekstrak dosis ketiga (P3) dengan dosis 400 mg/ekor/hari. Jumlah ulangan masing - masing perlakuan sebanyak 4 kali ulangan.

Prosedur

Tikus betina sejumlah 16 ekor dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan, masing - masing 4 ekor tikus. Pemeriksaan ulas vagina dilakukan untuk mengetahui siklus estrus tikus tikus sebelum ekstrak diberikan. Pemeliharaan dengan pemberian makan dan minum secara rutin. Pemeriksaan ulas vagina pada hari ke- 21 perlakuan. Membersihkan gelas benda dengan menggunakan alkohol 70%. *Cotton bud* bersih di celupkan ke dalam *NaCl* lalu mengoleskannya ke liang vagina tikus kira-kira sedalam 1 cm secara perlahan – lahan dan merata sehingga diperoleh jaringan mukosa vagina. *Cotton bud* di oleskan di atas gelas benda sambil diputar sehingga diperoleh olesan yang merata, kemudian dikering anginkan. Jaringan mukosa di fiksasi menggunakan methanol 70% selama 15 menit lalu diwarnai dengan Giemsa selama 20 menit.

Preparat di cuci dengan air mengalir lalu dikeringkan. Preparat ulas vagina di amati di bawah mikroskop. Penentuan fase siklus estrus dilakukan berdasarkan keberadaan tipe-tipe sel yang muncul dalam preparat ulas vagina. Pembedahan di lakukan untuk bahan pembuatan preparat histologik kelenjar uterus pada tikus yang telah estrus.

Analisis Data

Data dianalisis menggunakan program SPSS 16 dengan uji *Kruskal Wallis* dan *One way Anova*. Data uji *One Way Anova* berpengaruh nyata akan di lanjutkan dengan uji DMRT.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Pengaruh pemberian ekstrak daun kenari terhadap jumlah kelenjar endometrium

Pengamatan jumlah kelenjar endometrium dilakukan di Laboratorium Mikroskopi FMIPA UNY. Data ini diambil dengan cara mengamati preparat uterus di mikroskop dengan menghitung seluruh kelenjar yang tampak melalui cara sampling, yaitu kelenjar dihitung per satuan lapang pandang dengan perbesaran 100X. Menggunakan alat hitung *counter*.

Tabel 1. Data Rata-Rata Jumlah Kelenjar (buah) Endometrium Uterus Tikus Putih sesudah Pemberian Ekstrak Daun Tanaman Kenari

	Kontr ol	P1	P2	P3
Rata -rata	53	48,25	79,75	47,25
Stde v	9,09	11,59	16,07	14,05

Berdasarkan data di atas kelompok kontrol memiliki rata-rata sebesar 53, lalu terjadi penurunan pada kelompok P1 menjadi sebesar 48.25. Pada P2 mengalami peningkatan jumlah kelenjar endometrium yang tinggi sebesar 79.75. Kemudian kembali terjadi penurunan pada P3 yaitu sebesar 47.25.

Pengaruh perlakuan terhadap jumlah kelenjar endometrium dapat diketahui dengan menggunakan analisis uji Nonparametrik *Kruskal Wallis* karena data tersebut berupa data cacah yang didapatkan dari perhitungan jumlah.

Tabel 2. Hasil Uji *Kruskal Wallis* Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kenari Terhadap Jumlah Kelenjar Endometrium

	Jumlah
Chi-Square	7.497
Df	2
Asymp. Sig.	.024

2. Pengaruh pemberian ekstrak daun tanaman kenari terhadap ketebalan lapisan endometrium tikus putih

Pengukuran ketebalan lapisan endometrium ini menggunakan alat bantu mikroskop yaitu dengan mikrometer

okuler. Pengukuran dimulai dari lumen hingga pada lapisan miometrium. Data rata-rata ketebalan lapisan endometrium dapat dilihat pada tabel 2 sebagai berikut:

Tabel 3. Rata-Rata Ketebalan Lapisan Endometrium (m) pada Preparat Irisan Melintang Uterus Tikus Putih Betina sesudah Pemberian Ekstrak.

	Kontrol	P1	P2	P3
Rata-rata	360,00	561,25	720	315,625
Stdev	177.89	31.45	39.62	214.65

Tabel 3 Menunjukkan bahwa rata-rata ketebalan lapisan endometrium terbesar yaitu pada perlakuan P2 dengan jumlah sebesar 720 dan P1 sebesar 561.25, pada kelompok perlakuan P3 mengalami penurunan dengan nilai sebesar 315.625 bahkan lebih kecil dibandingkan dari kelompok kontrol, adapun kelompok kontrol ketebalan lapisan endometrium sebesar 360. Dari data tersebut rata-rata paling besar ditunjukkan pada perlakuan 2 dengan penggunaan dosis 300 mg/ekor/hari. Berdasarkan data diatas diketahui jarak standar deviasi masing-masing perlakuan terpaut rentan yang jauh, hal tersebut dikarenakan data yang diperoleh tidak homogen.

Hasil analisis *One Way Anova* ketebalan lapisan endometrium (μm) pada Preparat Irisan melintang utuh Uterus tikus putih betina sesudah Pemberian ekstrak.

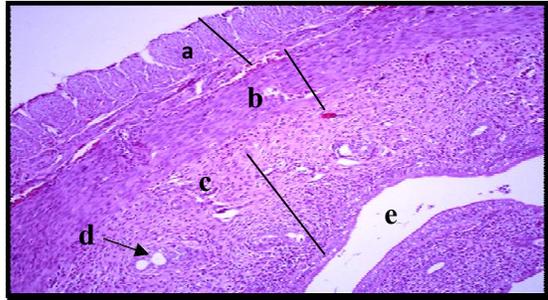
Tabel 4. Hasil Uji *One Way Anova* Rata-Rata Ketebalan Lapisan Endometrium (m) pada Preparat Irisan Melintang Uterus Tikus Putih Betina sesudah Pemberian Ekstrak.

	Jumlah	Df (derajat kebebasan)	Mean Square	F	Sig.
Antar kelompok	420993.88	3	140331.29	6.99	.006
Dalam kelompok	240843.63	12	20070.30		
Total	661837.50	15			

Analisis berpengaruh nyata akan dilanjutkan dengan analisis DMRT :

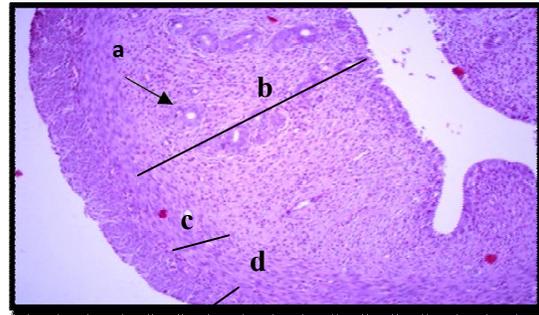
Dosis	Subset for alpha = .05			
	1	2	3	4
400.00	4	315.6250		
300.00	4	360.1250	360.1250	
200.00	4		561.2500	561.2500
0	4			720.0000
Sig.		.665	.068	.139

Tabel 5. Hasil Uji DMRT Rata-Rata Ketebalan Lapisan Endometrium (m) pada Preparat Irisan Melintang Uterus Tikus Putih Betina sesudah Pemberian Ekstrak.



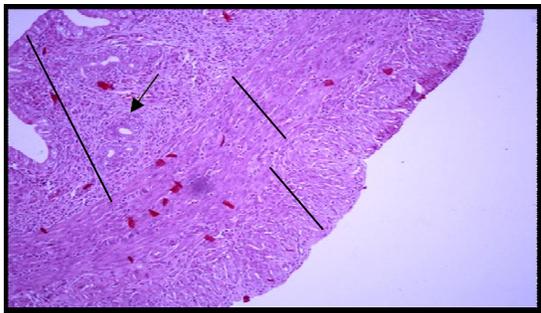
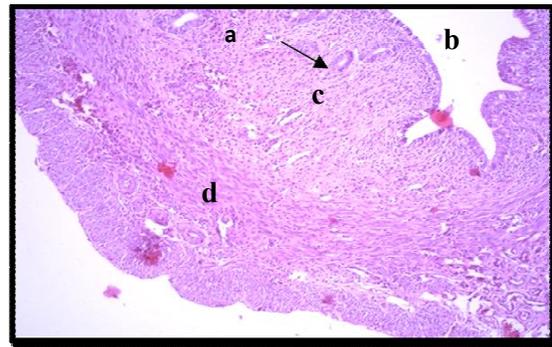
Mikrofotograf Penampang Melintang Uterus Tikus Putih Kelompok Kontrol (H-E, 100x) :

- a. Perimetrium
- b. Miometrium
- c. Endometrium
- d. Kelenjar Endometrium
- e. Lumen



Mikrograf penampang melintang uterus tikus putih sesudah pemberian Ekstrak Daun Tanaman Kenari dengan dosis 300 mg/ekor/hari (H-E, 100x) :

- a. Kelenjar Endometrium
- b. Endometrium
- c. Miometrium
- d. Perimetrium



Mikrofotograf Penampang Melintang Uterus Tikus Putih sesudah Pemberian Ekstrak Daun tanaman Kenari dengan dosis 400 mg/ekor/hari (H-E, 100x) :

- a. Kelenjar endometrium
- b. Lumen
- c. Endometrium
- d. Miometrium
- e. Perimetrium

Pembahasan:

Dasar dilakukannya penelitian ini dikarenakan adanya kandungan flavonoid didalam daun kenari, dimana golongan flavonoid merupakan salah satu dari fitoestrogen, sudah diketahui bahwa estrogen alami tidak hanya di temukan pada hewan ataupun manusia, akan tetapi

senyawa yang mirip dengan estrogen juga di temukan pada beberapa tanaman yang biasanya disebut fitoestrogen. Menurut Biben (2012:3) gugus OH merupakan salah satu faktor pendukung adanya aktifitas fitoestrogen seperti yang terdapat pada estradinol sehingga memiliki aktifitas estrogenik. Fitoestrogen mampu berikatan dengan reseptor estrogen yang menghasilkan efek etrogenik yang mirip estrogen endogen (Zhang *et al.*, 2009 dalam Nidaul, 2015 :1)

Secara hormonal, pemberian ekstrak daun kenari pada dosis 300mg/200 gr BB tikus/hari memicu produksi FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) oleh hipotalamus, sehingga menstimulasi perkembangan sel-sel granulosa folikel yang akhirnya memproduksi estrogen. Kadar estrogen yang meningkat akan memicu pertumbuhan jaringan endometrium dan jumlah kelenjar endometrium oleh

adanya proliferasi sel-sel endometrial dan pertumbuhan kelenjar endometrium. Namun jika dosis yang diberikan terlalu banyak atau kurang dari 300mg/200 gr BB tikus/hari, fitoestrogen akan bersifat antagonis terhadap reaksi estrogenik.

Fitoestrogen dapat berperan sebagai antagonis maupun agonis dikarenakan oleh beberapa hal, diantaranya adalah jumlah estrogen endogen. Apabila keberadaan estrogen endogen di dalam tubuh betina kurang, maka keberadaan flavonoid mampu

menjadi pendukung bagi estrogen endogen. Keberadaan fitoestrogen dalam jumlah sedikit membantu estrogen melaksanakan tugasnya dengan cara berikatan dengan reseptor estrogen yang masih kosong, sehingga terdapat kerjasama yang baik antara estrogen endogen dan fitoestrogen dalam menumbuhkan respon seluler. Dengan demikian keberadaan fitoestrogen bersifat agonis. Apabila terdapat banyak flavonoid di dalam tubuh maka flavonoid tersebut akan berikatan dengan reseptor estrogen beta ($ER\beta$) menggantikan ikatan antara estrogen endogen dengan $ER\beta$ dan aktivitasnya jauh lebih rendah daripada estradiol (E2). (Vitdiawati,2014 :6)

Kadar estrogen yang meningkat dari folikel yang berkembang akan merangsang stroma endometrium untuk mulai tumbuh dan menebal, kelenjar-kelenjar menjadi hipertrofi dan berproliferasi. Proses ini melalui mekanisme seperti yang dijelaskan oleh Cooke, *et al* (1998:470-475) yakni dengan cara fitoestrogen akan berikatan dengan reseptor hormon pada sel target sehingga mampu mengubah konformasi reseptor hormon. Perubahan konformasi ini menyebabkan kompleks

fitoestrogen- reseptor menjadi aktif sehingga mampu berikatan dengan tempat pengikatan (site binding) pada rantai DNA, khususnya pada sisi akseptor. Interaksi antara kompleks fitoestrogen-reseptor dengan sisi akseptor DNA menyebabkan ekspresi gen menjadi meningkat. Ekspresi gen ini

dikatalisis oleh enzim RNA polymerase yang menyebabkan peningkatan mRNA.

Pada sisi lain sintesis tRNA juga akan meningkat sehingga pada akhirnya sintesis materi sel menjadi meningkat yang mendukung aktivitas proliferasi sel.

Pada hewan betina, gonadotrophin releasing hormon (GnRH) disekresikan dari hipotalamus merangsang pelepasan *lutensizing hormon* (LH) and *follicle stimulating hormon*(FSH) dari *pituitari anterior*. FSH dan LH merupakan gonadotropin hormon. FSH merangsang perkembangan folikel-folikel, salah satunya diantaranya berkembang cepat menjadi *folikel de Graff* (GF). Folikel mensekresikan hormon estrogen tepatnya sel granulosa dan sel theca interna. Di dalam folikel terdapat reseptor untuk FSH dan reseptor estrogen. Estrogen yang dihasilkan kemudian merangsang perkembangan sel folikel lainnya.

Struktur flavonoid pada daun kenari mirip dengan estrogen endogen sehingga flavonoid mampu berikatan dengan reseptor estrogen yang berada di folikel sehingga dapat menghasilkan lebih banyak hormon estrogen mempengaruhi jumlah kelenjar dan ketebalan lapisan endometrium.

Uterus menjadi salah satu organ reproduksi yang dipengaruhi oleh kerja hormon estrogen. Estrogen menstimulasi kerja hormon progesteron dalam proliferasi sel-sel pada uterus. Endometrium adalah lapisan pada uterus yang paling responsif terhadap adanya

perubahan hormon reproduksi dan menyebabkan perubahan lapisan endometrium menjadi bervariasi (Nidaul, 2015:1).

Perkembangan yang ditunjukkan endometrium uterus dengan perubahan ukuran tebal endometrium, yang dibedakan menjadi dua fase utama yaitu fase proliferasi dan fase sekresi. Fase proliferasi ditandai dengan adanya penambahan ukuran tebal endometrium seiring dengan kenaikan hormon estradiol dalam plasma dan fase ini terjadi pada fase diestrus sampai fase estrus. Fase sekresi merupakan fase yang terjadi dari fase metestrus sampai fase diestrus, fase ini ditandai dengan adanya aktifitas sekresi kelenjar endometrium uterus sebagai hasil regulasi hormon progesteron dalam plasma (Martdentri, 2015:49). Akhir dari fase sekresi adalah terjadinya kematian atau nekrosis dari endometrium karena dinding arteria berkontraksi, sehingga menutup aliran darah dan menimbulkan iskemia.

Penurunan fungsi ovarium menyebabkan kadar estrogen dalam tubuh berkurang sehingga terjadi perubahan fisiologi pada sistem reproduksi seperti dijumpai pada wanita menopause. Gangguan yang diakibatkan oleh penurunan fungsi ovarium pada wanita menopause, antara lain: uterus tidak berkembang dan terjadi atrofi pada miometrium (Nidaul, 2015:1).

Faktor kenaikan ketebalan endometrium uterus adalah proliferasi dan

diferensiasi kelenjar endometrium. Kelenjar uterus di dalam endometrium merupakan kelenjar tubular sederhana yang mengalami perubahan sepanjang siklus estrus. Menurut Johnson dan Everitt (1988) Perubahan jumlah kelenjar endometrium di akibatkan oleh adanya penambahan jumlah cabang kelenjar sehingga apabila dilakukan pengamatan sayatan uterus akan menunjukkan jumlah kelenjar endometrium dengan jumlah yang lebih banyak (Vitdiawati, R. 2014 : 52).

Estrogen dan progesteron saling bekerja sama untuk mempengaruhi pertumbuhan sistem globuler dan alveolar kelenjar uterus (Sugiyanto, 1996:33).

Pemberian ekstrak daun kenari dengan dosis 300 mg/ekor/hari memiliki kecenderungan untuk meningkatkan ketebalan lapisan endometrium atau diduga bersifat estrogenik. Kemungkinan pada rentangan dosis ini reseptor estrogen di endometrium merespon keberadaan fitoestrogen. Mekanismenya adalah fitoestrogen berikatan dengan reseptor di dalam sitosol yang selanjutnya berdifusi ke dalam inti sel dan melekat pada DNA. Ikatan kompleks fitoestrogen-reseptor dengan DNA menginduksi dan ekskresi mRNA berupa sintesis protein sehingga meningkatkan aktivitas sel epitel endometrium, yang menunjukkan terjadinya proliferasi sel (Johnson dan Everitt, 1988; Ganong,

2003; Campbell et al., 2004 dalam Marlin, 2013:69).

SIMPULAN dan SARAN

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat diambil kesimpulan bahwa :

1. Pemberian ekstrak daun kenari berpengaruh ($P < 0.01$) terhadap jumlah kelenjar endometrium tikus putih. Pada dosis 300 mg/ekor/hari paling banyak jumlah kelenjar endometrium dibandingkan dengan dosis yang lain.
2. Pemberian ekstrak daun kenari berpengaruh ($P < 0.01$) terhadap ketebalan endometrium tikus putih. Pada dosis 300 mg/ekor/hari paling banyak meningkatkan ketebalan endometrium tikus putih.

Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan parameter penelitian yang lebih banyak, antara lain berat uterus, ketebalan miometrium, serta kadar estrogen dan progesteron.
2. Pada saat mencangkok tikus sebaiknya dilakukan sebelum tikus diberi pakan, agar ekstrak yang dicangkok dapat masuk ke lambung. Jika sebelum dicangkok tikus sudah diberi pakan maka ekstrak akan tersumbat oleh

pakan yang masih berada di esophagus dan ekstrak tidak akan mask secara optimal.

DAFTAR PUSTAKA

- Biben, H. A. 2012. Fitoestrogen: Khasiat Terhadap Sistem Reproduksi, Non Reproduksi Dan Keamanan Penggunaannya. *Disampaikan pada Seminar Ilmiah Nasional Estrogen sebagai Sumber Hormon Alami*. Bandung: Universitas Padjajaran.
- Ganong, W.F. 2003. *Review of Medical Physiologi*. Internasional Edition. Sanfransisco: MC Grow Hill Book.
- Hikmah, Nidaul. 2015. Efek Pemberian Ekstrak Tepung Kedelai Terhadap Struktur Uterus Mencit (*Mus musculus*) Strain Swiss Webster Ovariektomi. *Skripsi*. Jember : Jurusan Biologi Fmipa Universitas Jember.
- Lukmanto. 2015. Uji Aktivitas Antioksidan dan Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak dan Fraksi Daun Kenari (*Canarium indicum, L.*). *Skripsi*. Jember : Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- P.S. Cooke, D.L. Buchanan, D.B. Lubahn, G.R. Cunha, *Biology of Reproduction* 59(1) (1998) 470-475.
- Rahma Pratistawari, Martdentri. 2015. Pengaruh Ekstrak Biji Kacang Mete (*Anacardium occidentale, L.*) Terhadap Jumlah Kelenjar Dan Ketebalan Lapisan Endometrium Tikus Putih Betina (*Rattus norvegicus, L.*). *Skripsi*. FMIPA : UNY.
- Sugiyanto. (1996). *Perkembangan Hewan*. Jakarta : Kemendikbud.
- Suhandoyo, dan Ciptono. 2009. *Materi E-Learning Reproduksi dan Embriologi Hewan*. Yogyakarta: jurusan Pendidikan Biologi FMIPA UNY.
- Vitdiawati, R. 2014. Pengaruh Ekstrak Kedelai (*Glycine Max, L.*) terhadap Jumlah Kelenjar dan Ketebalan Lapisan Endometrium Tikus Putih (*Rattusnorvegicus, L*) Strain Wistar. *Skripsi*. Yogyakarta: Biologi FMIPA UNY.